

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Clinique de médecine interne

Professeur G. Bickel

Direction de thèse : Dr H. Dubois-Ferrière, privat-docent

LA CORTISONE ET LA PREDNISONE A DOSES MASSIVES
DANS LES TRAITEMENTS DES LEUCÉMIES AIGÜES
DE L'ADULTE ET DES LYMPHOMES MALINS

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

HAKIM-BANAN FAHRANG

de

CHIRAZ (IRAN)

Thèse N° 2468

TEHERAN

IMPRIMERIE DE L'INSTITUT FRANCO-IRANIEN

1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Thèse de Monsieur Farhang HAKIM-BANAN

intitulée

« LA CORTISONE ET LA PREDNISONE A DOSES MASSIVES
DANS LES TRAITEMENTS DES LEUCEMIES AIGÜES
DE L'ADULTE ET DES LYMPHOMES MALINS ».

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur

G. BICKEL,

autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là
émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

GENÈVE, le 14 février 1957.

Thèse N° 2468

Le Doyen :
Eric MARTIN.

N.B. — La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions
énumérées dans les « Recommandations aux étudiants qui présentent
une thèse ».



Que Monsieur le Professeur G. Bickel, Directeur de la Clinique universitaire de Médecine interne, veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné au cours de nos études et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous tenons à exprimer également notre vive gratitude à Monsieur le Docteur H. Dubois-Ferrière, médecin adjoint, qui nous a proposé le sujet de ce travail et qui durant son élaboration a bien voulu nous guider et nous conseiller avec tant de sollicitude.

INTRODUCTION

A MON PÈRE

A MA MÈRE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Les travaux consacrés ces dernières années à l'étude de l'effet de la cortisone et de ses dérivés (Flourhydrocortisone, et Prednisone) dans le traitement des leucoses aiguës de l'adulte ont pris une importance considérable.

Nos recherches bibliographiques concernant ce sujet nous ont permis de retrouver un grand nombre d'expériences faites à ce sujet.

Jean Bernard a été le premier à traiter les leucoses aiguës par des doses massives de cortisone atteignant 3-5 g. par jour. Ces travaux ont montré que ces fortes doses sont parfaitement tolérées par l'organisme, et les premiers résultats de ces traitements ont été satisfaisants.

Olmer et Mongin sont arrivés à leur tour à des conclusions identiques.

C'est Dubois-Ferrière qui a insisté dans ses travaux sur l'avantage que présente l'association de la cortisone à fortes doses aux antimétaboliques tels que la 6-mercaptopurine. Les résultats obtenus par ces traitements combinés dans le domaine des leucoses aiguës de l'adulte sont meilleurs et les rémissions plus fréquentes que lorsqu'on emploie la cortisone ou la 6-mercaptopurine seule.

Ce travail, basé sur les données cliniques, est destiné dans une première partie à montrer l'effet de la cortisone à fortes doses associée à la 6-mercaptopurine sur 6 cas de leucémies aiguës de l'adulte. Nous étudierons ensuite l'effet de cette thérapeutique sur une poussée myéloblastique au cours d'une leucémie myéloïde chronique. Dans la troisième partie, enfin, nous décrirons les résultats obtenus par l'Ultracortène à doses massives dans le traitement de différentes formes de lymphomes malins.

Dans cette dernière catégorie de malades, nous avons assisté à des régressions spectaculaires des adénopathies après avoir administré les fortes doses d'Ultracortène ou de prednisone. Si, malheureusement, la disparition des cellules malignes n'est pas totale, l'effet de la cortisone, tant sur le volume des adénopathies que sur la prolifération des cellules atypiques, s'est révélé indiscutable.

Ces rémissions obtenues dans les cas avancés d'apparence désespérée nous permettent de recourir à d'autres thérapeutiques.

PREMIÈRE PARTIE - LES LEUCÉMIES.

Première observation.

Leucémie aiguë chez un jeune homme de 19 ans. Traité par la cortisone, la 6-mercaptopurine et les transfusions. Deux rémissions.

Première poussée. - K.Sch. est ouvrier ; le 1er juin 1955, en pleine santé, il ressent une douleur violente dans le flanc droit. Les jours suivants, surviennent des épistaxis. Le malade fébrile entre à la Clinique Médicale le 6 juin. Aggravation rapide, déglobulisation progressive, leucoblastose de 87% sur 16200 leucocytes, avec syndrome hémorragique généralisé et splénomégalie. La moelle osseuse montre une leucoblastose de 98%. Le malade est d'abord traité avec des doses habituelles de cortisone et de 6-mercaptopurine, mais ce traitement s'avère inefficace. Le 10 juin, le malade se trouvant dans un état aggravé et désespéré, on commence des doses massives de 3 g. de cortisone par jour. L'anémie s'aggrave et atteint le 13 juin 1.140.000 globules rouges. Après huit jours, nous diminuons rapidement les doses de cortisone et le 20 juin les leucoblastes ont disparu du sang circulant. On poursuit le traitement par la 6-mercaptopurine et les transfusions. Amélioration rapide de l'état général, arrêt du syndrome hémorragique, reprise de poids, disparition de la splénomégalie, formule sanguine normale, et le 11 juillet le myélogramme devient normal (TABLEAU 1).

Depuis la rémission totale, le malade a repris son travail. Il est contrôlé toutes les semaines par un hémogramme et un myélogramme. La rémission clinique dure jusqu'au 7 novembre. On trouve alors 17% de leucoblastes, avec une leucocytose de 6000 et sans anémie. Mais on avait constaté une leucoblastose médullaire qui précéda de deux mois la rechute sanguine. Le myélogramme montrait le 3 septembre 20% de leucoblastes. Le 20 septembre, 41,5%. Le 24 octobre, 63%. Le 10 novembre, 91%. A ce moment, le malade est hospitalisé.

Deuxième poussée. - Du 12 au 29 novembre, le malade reçoit 2 g. de cortisone par jour et 150 mg. de 6-mercaptopurine avec des transfusions sanguines du 18 novembre au 5 décembre. L'état du malade pendant les dix premiers jours ne semble pas être influencé par le traitement et une aggravation se produit : augmentation de la splénomégalie, purpura, nécrose gingivale, anémie. Dès le 21 novembre, une amélioration se produit et le 2 décembre les leucoblastes disparaissent. Les globules rouges atteignent 4,5 millions. Le myélogramme montre 50% de leucoblastes, le 20 décembre (91% le 10 novembre).

TABLEAU 2.

	10.XI	21.XI	2.XII	20.XII
GR (millions)	4,98	2,98	4,8	4,76
Hb %	100	62	105	99
GB	6400	700	800	2950
Neutro. segm.	8,5	30	7	45,5
Neutro. non segm.	22	34	41	43
Eosino.	0	0	0	0
Baso.	0	0	0	0
Mono.	3	6	3	0,5
Lympho.	34	27	49	10
Myélocytes	1	0	0	0
Métamyélocytes	1,5	0	0	0
Plasmocytes	0	0	0	1
Leucoblastes	30	3	0	0
Thrombocytes	43 000	20 000	62 000	110 000
Myélogramme (Leucoblastes %)	91	70	60	50

Troisième poussée. - Depuis sa sortie, le malade se plaint d'une fatigabilité qui s'installe progressivement et de fréquentes épistaxis.

Le 3 janvier 1956, le sang présente 55% de myéloblastes. Quatre jours après, survient une poussée fébrile. On commence le

traitement avec 150 mg. par jour de 6-mercaptopurine et 4 g. de cortisone par semaine, à domicile.

Le 9 janvier 1956, jour de son entrée à la Clinique Médicale, il présente de petites adénopathies rétro-angulo-maxillaires ; splénomégalie. L'hémogramme à l'entrée donne 4.100.000 globules rouges avec 83% d'hémoglobine, les leucocytes sont à 16.450 dont 81% de paramyéloblastes. La moelle osseuse renferme 97% de paramyéloblastes.

TABEAU 3.

	9.1	11.1	13.1	16.1	18.1	19.1	21.1
G.R. (millions)	4,1	3,64	3,3	2,2	2,4	3,15	2,58
Hb %.	83	69	71	50	51	63	52
GB	16450	24150	14350	11750	2450	2500	4050
Neutro. segm.	7	5,5	12,5	4,5	13	11	2
Neutro. non. segm.	2,5	3	2,5	4	1	1	1
Eosino.	0	0	0,5	0	0	1	0
Baso.	0	0	0	0	0	0	0
Mono.	0	0	0	0	0	0	0
Lympho.	9,5	7	15,5	10,5	31	26	19
Plasmo.	0	0	0	0	0	0	0
Myélocytes	0	0,5	0	0,5	0	0	0
Leucoblastes	81	84	69	82,5	55	61	78
Thrombocytes	32000	20000	15000	10000	4000	3000	6000
Myélogramme (leucoblastes %.)	97						

On commence le traitement par la cortisone à raison de 2 g. par jour et 150 mg. de 6-mercaptopurine. On augmente la dose de cortisone, le 18 janvier 1956, à 3 g. L'hémogramme de cette date montre 2.400.000 globules rouges avec 51% d'hémoglobine, une thrombopénie à 4.000 et une diminution des paramyéloblastes, 55%. Malgré le traitement, le malade présente le 19 janvier une poussée thermique : 38,2. On a recours à la pénicilline et à la streptomycine.

cine, traitement que l'on est obligé d'interrompre le lendemain à la suite d'une réaction urticarienne. Enfin l'exitus survient le 23 janvier et le malade meurt en hyperthermie.

Commentaires.

La rémission totale hématologique et clinique lors du premier traitement mérite d'être mentionnée. Sans entrer dans les détails, notons que ces doses de cortisone n'ont causé chez le malade que des modifications peu importantes des électrolytes et un minimum de rétention hydrique. Lors de la rechute, le traitement eut un effet moins complet. Le sang et l'état clinique sont redevenus normaux, la moelle est restée leucoblastique. La première rémission complète a duré quatre mois. Néanmoins, deux mois avant la rechute leucoblastique sanguine, nous avons assisté à une transformation progressive de la moelle qui est redevenue leucoblastique sans altération de l'hémogramme ni de l'état général. Lors de la troisième rechute, on a pu obtenir une légère normalisation de l'image sanguine. Mais la moelle osseuse se montre déprimée, l'anémie s'accroît et une thrombopénie marquée s'installe. L'exitus est facilité par l'échec du traitement aux antibiotiques.

Deuxième observation.

Leucémie myéloïde chronique chez un homme de 58 ans. Quatre poussées leucoblastiques et quatre rémissions.

Première poussée. - Le 25 mai 1955, admission à la Clinique Médicale du malade de 58 ans traité depuis deux ans par la radiothérapie pour une leucémie chronique, et chez qui vient d'apparaître une poussée myéloblastique aiguë. A l'entrée, l'hémogramme montre 3.000.000 de globules rouges, 61% d'hémoglobine et 39.000 leucocytes dont 83,5% de leucoblastes. Le myélogramme révèle un envahissement massif par les cellules souches : 91% de leucoblastes.

On commence le traitement par 300 mg. de cortisone, 150 mg. de 6-mercaptopurine et des transfusions.

Après une poussée de leucocytes à 67.000 avec leucoblastose à 90%, la rémission s'installe progressivement dès le 18 juin, avec

une disparition des leucoblastes dans le sang circulant. Le myélogramme montre encore 9% de leucoblastes. Le 14 juin, l'anémie a régressé (4.050.000 globules rouges, 81% d'hémoglobine). Le 20 juillet, la rémission clinique et hématologique est complète et dure jusqu'au début de septembre.

Deuxième poussée. — Le 5 septembre, leucocytose subite à 45.000 avec 62% de leucoblastes. La ponction sternale révèle 84% de cellules blastiques atypiques.

Le malade est à nouveau hospitalisé. On a recours cette fois à des doses massives de cortisone, soit 3 g. par jour pendant sept jours. Au septième jour du traitement, le 12 septembre, l'hémogramme donne 4.110.000 globules rouges, 87% d'hémoglobine, 6.100 leucocytes sans leucoblaste. Le malade quitte le service 10 jours après son admission.

La rémission clinique et sanguine est complète. Mais la leucoblastose médullaire persiste (31%). Cette rémission dure deux mois au cours desquels le malade reçoit un traitement d'entretien par doses modérées de Démécolcine.

TABLEAU 4

	6.IX	7.IX	9.IX	10.IX	12.IX	16.IX
GR (millions)	4,32	4,4	4,01	4,1	4,11	4,05
Hb (°/°)	86	87	84	85	87	88
Leucocytes	77850	87950	28250	14100	6100	5850
Leucoblastes %.	66	58	13,5	4	0	0

TABLEAU 5
Myélogramme

	6.IX	28.IX
Erythroblastes basophiles	0,6	4
Erythroblastes oxyphiles	1,8	17
Erythroblastes polychromes	0,4	2
Myéloblastes	84 ^o / ₁₀	31 ^o / ₁₀
Myélocytes jeunes	1	0
Myélocytes demi-mûrs	0	6
Myélocytes mûrs	0	5
Métamyélocytes	1,8	5
Neutrophiles non segm.	6,2	24
Neutrophiles segm.	4,8	13
Eosinophiles	0,6	8
Basophiles	0,6	1
Monocytes	0,2	3
Lymphocytes	0,8	4
Mégacaryocytes	très rares	rares

Troisième poussée. — Le 15 novembre, l'hémogramme montrait une leucocytose à 20.000 avec 37% de myéloblastes, globules rouges à 4.500.000. Pas d'altération de l'état général. On augmente la dose de Colcéamide à 6 mg. par jour, et le 29 novembre, on assiste à une disparition des myéloblastes et à une normalisation de la formule leucocytaire. Mais on constate une anémie à 2.900.000 avec 62% d'hémoglobine. Le malade reçoit ambulatoirement deux transfusions. Amélioration passagère.

Le 7 décembre, la rechute est évidente. L'hémogramme donne 3.450.000 globules rouges avec 72% d'hémoglobine, leucocytose à 12.350 dont 90,5% de leucoblastes. Le myélogramme montre 96% de leucoblastes atypiques. Un purpura et les épistaxis apparaissent.

Quatrième poussée. — Le malade entre en service, il reçoit à deux reprises, du 8 au 12, puis du 16 au 22 décembre, 2 g. de cortisone par jour. Dès le 9 décembre, nous ajoutons 150 mg. par jour de 6-mer-

captopurine et des transfusions sanguines. De plus il reçoit une injection d'une préparation de cobalt-adénosine par jour.

Au sixième jour du traitement, le 13 décembre, on assiste à une transformation spectaculaire de l'hémogramme qui montre 5.170.000 globules rouges, la leucocytose est passée de 18.750 à 1.525 et il y a un abaissement des leucoblastes de 95,5‰ à 8‰. Le contrôle fait le 20 janvier 1956 montre une formule leucocytaire normale.

TABLEAU 6

	7.XII.55	21.XII	23.XII
Globules rouges	3450000	5430000	5600000
Hb ‰	72	112	120
Globules blancs	12350	1125	775
Neutro. segm.	1,5	35	25
Neutro. non segm.	1,5	22	14
Eosinophiles	0,5	0	0
Basophiles	0	0	0
Monocytes	1	1	5
Lymphocytes	5	41	52
Myéloblastes	90,5	1	4
Thrombocytes	26000	25000	26000

TABLEAU 7 (Myélogramme)

	7.XII.55	14.XII.55	15.XII.55
Erythroblastes baso.	—	—	
Erythroblastes polychr.	—	—	
Erythroblastes oxyphiles	1	2	
Paramyéloblastes	96	89	46 ‰
Promyélocytes	—	—	
Myélocytes demi-mûrs	—	1	
Myélocytes mûrs	—	1	
Métamyélocytes	—	1	
Neutroph. non segm.	1	4	
Neutroph. segm.	1	—	
Polynucl. éosino.	1	—	
Polynucl. baso.	—	—	
Monocytes	—	—	
Lymphocytes	1	4	

Commentaire.

Nous avons assisté à quatre rémissions cliniques et hématologiques chez ce malade en poussée myéloblastique à la fin de l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique. La survie depuis la première poussée aiguë atteint une durée tout à fait exceptionnelle de 8 mois, car si la cortisone et la 6-mercaptopurine ont permis de produire, dans de rares cas, des rémissions de poussée myéloblastique chez les leucémiques chroniques, il est exceptionnel d'obtenir une prolongation de la vie aussi importante. Il faut admettre la bonne action passagère de la Colcémide lors de la troisième poussée.

C'est Moeschlin qui, le premier, a montré l'effet de la Colcémide sur des poussées myéloblastiques aiguës lors des leucoses chroniques.

Enfin il faut souligner que, depuis le mois de mai, la leucémie chronique chez ce malade a pris la forme d'une leucémie aiguë ; dans les phases de rémission, ni l'hémogramme ni le myélogramme n'ont repris les caractères de la leucémie myéloïde chronique. Il s'agirait, dans les cas de crise myéloblastique terminale, d'une transformation durable de la forme chronique en leucémie aiguë. Ce phénomène fait penser qu'il n'existe pas de barrière entre les leucémies chronique et aiguë, et qu'elles ne sont que les manifestations diverses d'un même processus pathologique.

Troisième observation.

Leucémie aiguë chez une femme de 35 ans. Traitement par la cortisone, puis par la prednisone à doses massives, la 6-mercaptopurine et des transfusions. Rémission totale, exitus par la bronchopneumonie à *Candida albicans* et hémorragie cérébrale.

La jeune ouvrière de 35 ans se plaignait depuis le début de l'été 1955 d'une asthénie progressive. Le 1er octobre, apparaît un syndrome hémorragique qui entraîne une anémie grave chez la malade. Elle est hospitalisée le 26 octobre 1955. A son entrée, l'hémogramme montre moins d'un million de globules rouges, un taux d'hémoglobine à 12%, et la valeur hématocrite à 8%. Une leucocytose

à 9.100 avec 57% de leucoblastes et le myélogramme donnait 65% de leucoblastes. Pas de splénomégalie, ni d'adénopathie.

Dès le 27 octobre, la malade reçoit des transfusions et 3 g. de cortisone par jour sans 6-mercaptopurine.

Après 5 jours de traitement, on assiste à une amélioration surprenante de l'état général et de l'hémogramme. Les globules rouges sont à 4.470.000 avec 90% d'hémoglobine. Leucocytes à 2.625 avec 9% de leucoblastes.

On suspend la cortisone et on continue avec 150 mg. de 6-mercaptopurine. Le 10 novembre, les leucoblastes tombent à 2%, mais l'anémie reprend. 3.500.000 globules rouges avec un syndrome hémorragique. Les thrombocytes sont à 9.000. On reprend les transfusions et on administre 300 mg. de prednisone par jour, en arrêtant la 6-mercaptopurine. Le 15 novembre, les leucocytes sont à 3.000 avec 3% de leucoblastes, mais le myélogramme donne 61% de cellules atypiques. On continue le traitement par la prednisone plus la 6-mercaptopurine. Le 21 novembre, le myélogramme montre seulement 8,5% de cellules immatures.

Malgré la rémission hématologique complète, survient une broncho-pneumonie à *Candida albicans* et une hémorragie cérébrale qui emporte la malade le 29 novembre, en pleine rémission hématologique.

Commentaires.

Les tableaux 8 et 9 montrent que, pour avoir une rémission hématologique complète, il fallait une association des corticostéroïdes et de l'antimitotique.

Lorsque la rémission hématologique fut totale, les leucocytes étaient à 100, pas de leucoblastes. Mais on était en présence d'une agranulocytose évidente.

Sans doute l'extension du muguet est favorisée par cette neutropénie. La cause de l'hémorragie cérébrale, entraînant une hémiplégie droite le 27 novembre, alors que la malade se sentait bien, nous échappe. On peut se demander si la prednisone à doses massives n'a pas eu un effet hémorragipare.

TABLEAU 8

Mme E. Burk. 35 ans	27.X.55	31.X	10.XI	21.XI	29.XI.55
GR (millions)	1,55	3,7	3,5	4,75	4,4
Hb %	30	77	78	101	96
Globules blancs	9100	1800	4800	3300	100
Neutro. segm.	10,5	24,5	30,5	30	5
neutro. non segm.	20,5	32,5	60,5	49,5	16
Eosinophiles	—	—	—	—	—
Basophiles	—	—	—	—	—
Monocytes	—	4	1	0,5	2
Lymphocytes	5	18,5	5	20	74
	—	1	—	—	—
Myéloblastes	58	12	1	0	2
Myélocytes jeunes	1	4,5	0	0	1
Métamyélocytes	5	3	2	0	0
Thrombocytes	58000	17000	8000	24000	24000

TABLEAU 9 (Myélogramme)

	27.X.55	14.XI.55	22.XI.55	29.XI.55
Proérythroblastes	0	0	0,5	1
Erythrobl. basophiles	3	2	4	7
Erythrobl. polychr.	1	0	0,5	1
Erythrobl. oxyphiles	2	0	3,5	12
Myéloblastes	65,5	47	8,5	0
Myélocytes jeunes	0,5	4,5	0,5	2
Myélocytes demi-mûrs	2,5	8	2,5	4
Myélocytes mûrs	2.	1,5	4,5	10
Métamyélocytes	1,5	4	3	3
Neutro. non segm.	4	10	10	11
Neutro. segm.	1,5	9,5	35	1
Eosinophiles	11	5,5	3	0
Basophiles	0,5	0	0	1
Monocytes	2	1,5	5	4
	9	8,5	28	64
Mégacaryocytes	0	0	présents	0

Quatrième observation.

Leucémie aiguë chez un homme de 70 ans. Traitement par doses massives de prednisone, transfusions occasionnelles et pendant 19 jours de la 6-mercaptopurine. Amélioration clinique et hématologique passagère.

A la fin de juillet 1955 le malade, un retraité des P.T.T., présentait des gingivorragies et des petites ulcérations de la muqueuse buccale. Une asthénie et une anémie apparaissent progressivement. Un examen dans un laboratoire de la ville conclut «anémie pernicieuse» et méconnaît la présence de 30% de leucoblastes monocytoides. Après l'échec du traitement antianémique, le malade entre en service le 29 octobre.

A l'entrée, l'hémogramme montre 2.890.000 globules rouges, 63% d'hémoglobine et 4.500 leucocytes dont 36,5% de leucoblastes atypiques. Le myélogramme donne 68% de leucoblastes.

Du 3 au 19 novembre, le malade reçoit 300 mg. de prednisone. Comme la rémission est imparfaite, on associe la 6-mercaptopurine. Malgré ce traitement, on n'a pas pu avoir une rémission hématologique complète. Pourtant l'état général s'améliore, le malade reprend de l'appétit et du poids; amélioration de l'anémie.

La leucoblastose s'accroît. Apparition d'un syndrome hémorragique, d'une stomatite à *Candida albicans* et d'un ictère post-transfusionnel qui terminent l'évolution. Le malade meurt le 6 décembre.

TABLEAU 10

	31.X.55	5.XI.55	17.XI.55	28.XI.55	6.XII.55
GR (millions)	2,89	3,18	3,21	4,04	4,03
Hb %.	63	63	72	80	90
Leucocytes	4500	5300	2300	950	400
Neutro. segm.	10,5	30	27,5	25	0
Neutro. non segm.	14	41,5	25,5	48	14
Eosinophiles	0	0	0	0	0
Basophiles	0	0	0	0	0
Monocytes	17	9	15,5	1	5
Lymphocytes	22	4,5	20,5	7	9
Leucoblastes	36,5	14,5	11	17	66
Métamyélocytes	0	0,5	0	1	2
Plasmocytes	0	0	0	0	4
Thrombocytes	312000	352000	128000	61000	16000

Commentaires.

Chez ce malade, nous avons assisté à une amélioration clinique et hématologique passagère, puis à une accentuation de leucoblastose, accompagnée d'un syndrome hémorragique et d'une infection à *Candida albicans*. S'il est prématuré de penser que l'échec était dû au traitement non associé - prednisone et 6-mercaptopurine -, du moins on peut poser la question du rôle de la prednisone dans l'apparition du syndrome hémorragique.

Cinquième observation.

Leucémie aiguë chez un homme de 76 ans. Traitement par la cortisone à doses fortes et la 6-mercaptopurine et des transfusions quotidiennes. Rémission complète.

Le malade de 76 ans, laitier, se plaint depuis octobre de fatigabilité et de pâleur progressive. Le 15 décembre, date d'entrée du malade, on trouve une pâleur avec un fin purpura pétéchiâ, les gencives sont saignantes et partiellement sphacélées, les téguments sont recouverts de leucémides.

L'hémogramme montre 2.270.000 globules rouges, 45% d'Hb. et 45.200 leucocytes avec une répartition de 66,5% de leucoblastes et le myélogramme montre 79% de leucoblastes. Le malade ne présente ni hépatomégalie, ni splénomégalie, mais une légère adénomégalie axillaire gauche est décelée.

Dès le 17 décembre, le malade reçoit 2 g. de cortisone, 150 mg. de 6-mercaptopurine et des transfusions. L'amélioration se fait lentement. Le 5 janvier les leucémides ont disparu.

C'est le 18 janvier, après un mois de traitement, qu'on assiste à une correction de l'hémogramme, 4.050.000 globules rouges, avec 82% d'hémoglobine, globules blancs à 3.000 et disparition des leucoblastes. Le 16 janvier, la moelle renfermait 62% de leucoblastes. Ce chiffre descend le 21 janvier à 32%. A cette date l'hémogramme se montre parfait, 4.810.000 globules rouges avec 94% d'hémoglobine. Leucocytes: 8.600 avec une répartition suivante: 81,5% de neutrophiles, 0,5% d'éosinophiles, 1,5% de monocytes et 16,5% de lymphocytes. L'état général est excellent.

Sixième observation.

Leucémie aiguë chez un homme de 78 ans. Traitement par l'Ultracortène, des transfusions quotidiennes et les antibiotiques. Rémission hématologique et clinique complète.

Le malade de 78 ans avait présenté depuis 20 ans des crises de rhumatismes articulaires aigus sans séquelles cardiaques. Depuis le début de juin 1956, il se plaint de fatigabilité, température (38° et 39°) et de courbatures.

Le 14 juin 1956, date d'entrée du malade en service, l'hémo-gramme donne 4.260.000 globules rouges avec 85% d'hémoglobine. Les globules blancs sont à 25.950 dont 39% de myéloblastes. La moelle sternale renferme 89% de paramyéloblastes. Pas d'adénopathie, ni de splénomégalie.

On commence le traitement par l'Ultracortène, 1 g. par jour, sous couvert de pénicilline et streptomycine pendant 10 jours et des transfusions sanguines.

Le 23 juin 1956, après huit jours de traitement, l'hémogramme montre 4.450.000 globules rouges avec 93% d'hémoglobine, 1.900 globules blancs et les myéloblastes ont disparu du sang circulant; cependant, le myélogramme montre encore 12% de paramyéloblastes, si bien qu'on arrête l'Ultracortène et qu'on donne au malade 150 mg. de Puri-Nethol par jour.

Au cours du séjour, il apparaît un muguet buccal et intestinal, traité avec succès.

Lorsque le malade quitte le service, le 4 juillet 1956, la rémission clinique et hématologique est parfaite. L'hémogramme donne 4.800.000 avec un taux d'hémoglobine à 103 et 4.650 globules blancs, mais il subsiste encore 6% de paramyéloblastes dans la moelle sternale.

TABLEAU 11

Mr Alb. Pug. 78 ans 14.VI.56 15.VI.56 19.VI.56 22.VI.56 25.VI.56 29.VI.56 3.VII.56

G.R. (millions)	4,26	3,95	4,48	4,18	4,86	5,11	4,4
Hb %.	85	75	91	87	100	105	95
GB	25950	16250	1750	1850	1675	2650	4300
Neutro. non segm.	28,5	17	41	39	40	44,5	49,5
Neutro. segm.	4,5	6,5	19	37	37,5	27,5	32
Eosinophiles	1	0	0	0	0	0	0,5
Basophiles	1	0	0	0	0	0	0,5
Monocytes	5	2	4	5	7,5	10	2
Lymphocytes	17,5	26	19	14	15	17	15,5
Plasmocytes	—	—	—	—	—	1	—
Leucoblastes	39	48,5	13	3	0	0	0
Thrombocytes	28000		30000	31000		25000	35000
Myélogramme							
(Leucoblastes)	89%				12%		6%

Commentaires.

Nous voyons dans ce cas que la rémission se fait en l'espace de 10 jours par l'adjonction de la cortisone à doses fortes et une antimitotique.

Il est à considérer que le malade était atteint de muguet buccal et intestinal, qui a réagi favorablement à l'administration de siogène et de siostran associés à l'injection de 2-hydroxystilbamidine.

Septième observation.

Leucémie myéloïde aiguë chez une femme de 66 ans, traitée par l'Ultracortène (1 g. par jour), 150 mg. par jour de Puri-Nethol, des transfusions sanguines, sous couvert des antibiotiques, et par les antimycosiques. Echec total du traitement.

La malade âgée de 66 ans, ménagère, bonne santé habituelle, se plaint, en octobre 1955, de fatigue, hypertension (29,5/12) sans répercussion cardiaque. En janvier 1956, apparition d'une anémie à

3.500.000 globules rouges avec 70% d'Hb., 3850 globules blancs avec une répartition normale.

Une semaine avant l'entrée, la malade se plaint de fatigue, température à 39,5, l'hémogramme montre 2.500.000 globules rouges, 58% d'Hb., 9200 globules blancs dont la répartition est la suivante : 3 neutrophiles non segmentaires, 0,5 lymphocytes, 17 monocytes et 79,5% de myéloblastes atypiques, et la vitesse de sédimentation est élevée (140-175 mm.)

La veille de l'entrée, l'hémogramme donnait 2.130.000 globules rouges avec 52% d'Hb., et 48.700 globules blancs, 100% de forme atypique.

TABLEAU 12

	15.9.56	18.9.56	20.9.56	22.9.56	24.9	25.9
GR (millions)	2,46	3,14	3,33	3,47	3,38	3,17
Hb %.	55	70	67	75	77	73
GB	88250	178100	220400	160500	122200	121000
Neutro. non segm.	0	0	0,5	0,5	0	0
Neutro. segm.	0	0	0	0,5	0	0
Eosinophiles	0	0	0	0	0	0
Basophiles	0	0	0	0	0	0
Monocytes	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes	1,5	1,5	1,5	0,5	0	0,5
Plasmocytes	—	—	—	—	—	—
Myéloblastes	98,5	98,5	98	98,5	100	99,5
Thrombocytes	78000	79000	64000	58000	49000	50000
Myélogramme du 13.9.1956						
(Myéloblastes)	96,5%.					

A l'entrée, bon état de nutrition, température à 38,1, quelques adénopathies inguinales, elle se plaint de douleurs thoraciques à droite. La radiographie montre une infiltration de toute la plage pulmonaire droite. Au niveau du voile du palais : petite excoriation contenant du muguet.

L'hémogramme: 2.510.000 globules rouges avec 55% d'Hb. et 56.300 globules blancs dont 97,5% de myéloblastes. Envahissement presque total de la moelle sternale par les myéloblastes atypiques.

On commence le traitement par l'Ultracortène 1 g., Puri-Nethol 150 mg. par jour, transfusions de sang frais et des antibiotiques.

Le 22.9.56, l'apparition d'une tachyarythmie par fibrillation auriculaire difficilement réductible par des doses importantes de Cédinalide, hématome facial, globules rouges dans les sédiments urinaires, expectoration hémoptoïque et des foyers de broncho-pneumonie bilatéraux. Reprise de tachyarythmie, sub-œdème pulmonaire et augmentation de la température. L'exitus survient le 25.9.56.

Commentaires.

Chez cette malade, nous avons procédé au même traitement avec des doses fortes de cortisone, mais au cours du traitement ni l'état général, ni l'hémogramme ne se montrent influencés. Le cœur défaillant, surajouté à la diathèse hémorragique, facilite l'échec du traitement.

DEUXIÈME PARTIE - LES LYMPHOMES MALINS

Les résultats intéressants obtenus dans les leucémies aiguës avec des doses massives de cortisone ou de prednisone nous ont conduit à étendre nos essais aux lymphomes malins (lymphogranulome de Hodgkin, lymphosarcome, lymphogranulosarcome et réticulosarcome).

Chez plusieurs malades dont les observations suivent nous avons été étonné de la fonte spectaculaire des adénopathies, de la disparition rapide des épanchements et de l'amélioration des conditions générales.

En peu de jours nous avons observé une disparition complète de tous les symptômes. Et ceci dans des cas jugés désespérés et chez lesquels on ne pouvait plus envisager d'autre thérapeutique étant donné l'étendue des lésions, leur multiplicité et la détérioration profonde de l'état général.

Première observation.

Lymphogranulome à localisation pleuro-pulmonaire, ganglionnaire et hépatique chez un homme de 21 ans, traité par des doses fortes d'Ultracortène. Amélioration considérable de l'état général et régression ganglionnaire presque totale.

Ce malade avait subi des traitements pendant deux ans pour la maladie de Hodgkin à localisations multiples: adénopathies cervicales, axillaires, inguinales, médiastinales et splénomégalie. Ces traitements radiothérapiques et chimiothérapiques n'ont donné que des rémissions de très courte durée.

Le 30 avril 1956, jour où l'on commence le traitement par l'Ultracortène, le malade présente une forte dyspnée causée par un épanchement pleural à droite et un infiltrat paranchymateux diffus sur la plage pulmonaire gauche, une hépatomégalie dont le bord inférieur atteignait l'ombilic. Un traitement cytostatique (par le triéthylène-mélanine) associé à des ponctions pleurales n'apportant qu'un soulagement passager, on commence alors 1 g. d'Ultracortène par jour et pendant six jours, puis 200 mg. par jour pendant les sept jours suivants.

Le 15 mai, l'état général du malade est considérablement amélioré, il ne se plaint plus de dyspnée. La radiographie montre la disparition des infiltrats pulmonaires à gauche et de l'épanchement à droite. Diminution importante du volume du foie dont le bord inférieur se trouve à mi-distance entre le rebord costal et l'ombilic.

Deuxième observation.

Maladie de Hodgkin à localisation osseuse chez un homme de 26 ans, cultivateur, traité par Ultracortène 200 mg. par jour pendant cinq jours et 2 mg. par jour de T.E.M. simultanément.

Le malade a été traité pendant trois ans par de la radiothérapie, de la Cariolysine et de l'Actinomycine pour la maladie de Hodgkin à localisations médiastinale et inguinale. La dernière localisation était osseuse (lombaire et sacro-iliaque) déclenchant une sciatique bilatérale. Au premier examen, la vitesse de sédimentation

est à 122 mm. pour une heure, les douleurs au niveau du bassin et de la colonne lombaire sont violentes.

Pendant cinq jours, le malade reçoit 200 mg. d'Ultracortène par jour associé à 2 mg. de T.E.M. Dix jours plus tard, la sédimentation globulaire est descendue à 48 mm. en une heure; disparition des douleurs osseuses. Après quinze jours, on reprend une deuxième cure de cinq jours de 200 mg. d'Ultracortène par jour et de 2 mg. par jour de T.E.M.

A la suite de cette deuxième cure, on assiste à une amélioration surprenante de l'état général et le malade reprend une activité complète.

Troisième observation.

Lymphosarcome généralisé chez une femme de 26 ans traitée par de massives doses d'Ultracortène. Rémission complète et amélioration de l'état général. La rechute d'adénopathie généralisée, qui se montre indifférente au traitement, et l'apparition de crises épileptiformes et d'œdème pulmonaire emportent la malade, leucopénique et en hyperthermie.

Une jeune femme de 26 ans, employée de bureau, se plaint depuis avril 1956 de fatigabilité, d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement. Fin mai, apparition des douleurs dorso-scapulaires à droite et des signes de compression médiastinale. C'est au début de juillet que l'adénopathie se généralise, la biopsie faite donne le diagnostic de lymphosarcome.

Le 21 juillet, date d'entrée, la malade est fébrile, très amaigrie, asthénique et on constate des adénopathies: cervicales, rétro-angulo-maxillaires, sous-axillaires, sus-scapulaires et inguinales. L'hélogramme de cette date donne:

388.000 globules rouges avec 74% d'Hb., 12.200 globules blancs dont 0,5% de métamyélocytes. Le myélogramme montre l'envahissement de la moelle par des lymphocytes très atypiques.

La malade reçoit 1 g. d'Ultracortène par jour pendant sept jours et le huitième jour 200 mg. de prednisone microcrist par voie

i.m.; on continue le traitement par 2,5 mg. de T.E.M. par jour.

Après 4 jours du traitement on assiste à une fonte spectaculaire d'adénopathies périphériques, plus de signes de compression médiastinale, la formule leucocytaire donne 7.600 globules blancs sans forme atypique et le myélogramme montre la réapparition d'activité myélocytaire et la régression des lymphocytes atypiques. La malade quitte le service avec quelques douleurs dorso-scapulaires nocturnes. Elle poursuivra chez elle le traitement par T.E.M. (2,5 mg. par jour).

Deuxième poussée.

La malade quitte le service le 31 juillet et suit à domicile une cure de T.E.M. (2,5 mg. par jour jusqu'à un total de 45 mg.)

Le 14 août, une numération sanguine montre 1.650 globules blancs dont 7% de lymphocytes et 125.000 thrombocytes. L'état général est satisfaisant. Au mois de septembre, on constate la réapparition d'adénopathie axillaire droite et d'accès de toux avec une diathèse hémorragique (métrorragie, gingivorragie, épistaxis, pétéchies cutanées et melaena). Une cure d'Ultracortène est entreprise à Zurich (30 mg. par jour) du 20 septembre au 5 octobre.

Le 6 octobre, date d'entrée de la malade en service, elle présente une dyspnée intense, multiples placards hémorragiques des téguments et des muqueuses, adénopathies axillaires et inguinales et la radiographie montre élargissement du médiastin supérieur. L'hémogramme de cette date donne: 1.150.000 globules rouges avec 20% d'hémoglobine, thrombocytes à 9000, 27.150 globules blancs dont 73% de lymphocytes et 25% de paramyéloblastes. Le myélogramme montre envahissement total de la moelle sternale par les cellules atypiques sarcomateuses.

TABEAU 13

BER. R. 26 ans	6.X.56	8.X.56	12.X.56	17.X.56
GR (millions)	1,15	2	3,72	2,15
Hb ‰	20	45	80	48
GB	27150	75	300	225
Neutro. non segm.	1		8	34
Neutro. segm.	0,5		4	8
Eosinophiles	0		0	0
Basophiles	0		0	22
Monocytes	0		0	—
Lymphocytes	73		13	36
Paramyéloblastes	25,5		—	—
Thrombocytes	9000	8000	16000	
Myélogramme (paramyéloblastes ‰)	93			

On commence le traitement par les transfusions sanguines journalières, 1 g. d'Ultracortène par jour et cytostatique «Bayer» E 39 (20 mg. par jour) sous couvert des antibiotiques. Deux jours plus tard, l'hémoglobine monte à 45‰, les globules blancs tombent à 75/mm³ et la diathèse hémorragique devient plus discrète. On arrête la cytostatique E39. L'anémie se corrige progressivement mais la leucopénie aiguë persiste.

Le 12.10.56, apparition de crise d'œdème pulmonaire et, le lendemain, de crise épileptiforme, on diminue l'Ultracortène de 1 g. à 200 mg. puis à 400 mg. par jour. Une ponction sternale faite le 15.10.56 ne ramène que du sang et le saignement dure 48 heures. L'état général s'aggrave rapidement, l'administration des opiacées devient nécessaire et on reprend E 39.

Le 18.10.56 la dyspnée s'intensifie avec les signes d'épanchement dans l'hémi-thorax droit. Exitus en hyperthermie et en leucopénie.

Quatrième observation.

Reticulosarcome avec pleurésie bilatérale et adénopathies médiastinales chez une femme de 49 ans, traitée par des doses massives de prednisone et le cytostatique E 39 (Bayer). Régression impressionnante des tumeurs ganglionnaires.

Cette malade se plaignait depuis le début de 1955 de douleurs abdominales qui conduisirent à l'opération: on a trouvé une volumineuse masse adhérente à une anse jejunaie, tumeur réséquée, et l'examen histologique donne le diagnostic de réticulosarcome.

En avril 1956, on découvre une métastase dans la paroi thoracique et un traitement radiothérapique est entrepris, mais une pleurésie à droite, puis un épanchement à gauche surviennent. Les adénopathies médiastinales et supraclaviculaires apparaissent.

Le 7 août, date d'entrée de la malade en service, elle se plaint de douleurs thoraciques, d'une dyspnée intense. L'examen d'entrée nous révèle une adénopathie sus-claviculaire gauche, une grosse masse médiastinale supérieure, un épanchement important à droite ainsi qu'à gauche. La vitesse de sédimentation est à 40 mm. en une heure.

On commence le traitement par 1 g. d'Ultracortène par jour du 7 au 11 août. Le 13 août, l'état de la malade s'est considérablement amélioré, celle-ci ne se plaint pas de douleurs thoraciques et on constate la disparition d'adénopathies sus-claviculaires et médiastinales et des épanchements pleuraux; la vitesse de sédimentation est à 5 mm. en une heure. On continue le traitement par une injection i.m. de 200 mg. de triméthylacétate de prednisone et l'administration de cytostatique E 39. Le 21 août l'état général de la malade est très bon et la radiographie montre l'assèchement complet des deux cavités pleurales.

Cinquième observation.

Lymphogranulosarcome du type réticulaire chez un homme de 30 ans. A l'âge de deux ans, il fut atteint d'adénopathie tuberculeuse sous-maxillaire. Au début de 1951, il apparaît une adénopathie sus-claviculaire à gauche, puis des adénopathies bilaires du même

côté. Une biopsie faite donne le diagnostic de lymphogranulome et le traitement par la radiothérapie donne une bonne rémission. En 1953 et 1955 surviennent d'autres adénopathies que le malade ne traite pas. En mars 1956, le malade est porteur d'une volumineuse adénopathie axillaire, la région deltoïdienne droite est infiltrée et le dôme pleural envahi.

Le traitement par le Thiotepe et la cure de cortisone à raison de 1,5 g. par jour améliorent l'état général et local, on recourt à la cobalthérapie. A la fin de cette cure de cobalthérapie, on assiste à une régression des adénopathies mais il apparaît sur la paroi thoracique à droite, des nodules sous-cutanés et des nodosités cutanées. Le résultat de la biopsie de ces nodules montre qu'il s'agit de lymphogranulosarcome du type réticulaire (Institut de Pathologie de l'Université de Genève).

Le 15 août on commence le traitement par l'Ultracortene, 1 g. par jour pendant 6 jours. Le 20 août on constate une diminution notable des nodules cutanés et sous-cutanés et l'amélioration de l'état général. Le malade reçoit le 20 août 200 mg. de triméthylacétate de prednisone (en injection I.M.) et on commence une cure de cytostatique Bayer E 39.

CONCLUSION

Dans cet exposé, basé sur les données cliniques, nous rapportons l'effet des doses massives de cortisone ou de prednisone (Ultracortène «CIBA») dans les traitements des leucémies aiguës de l'adulte et dans les différentes formes des lymphomes malins. Chez six des sept malades atteints de leucémies aiguës (dont un cas de poussée myéloblastique au cours d'une leucémie myéloïde chronique), nous avons pu obtenir, par l'association des doses fortes de cortisone et la 6-mercaptopurine, des rémissions hématologiques et cliniques de plus ou moins longue durée.

Dans certains cas nous avons assisté à une amélioration d'une rapidité exceptionnelle et à une durée de rémission considérable. Ce traitement nous a permis de produire 4 rémissions successives chez le même malade et de prolonger la vie du malade pendant plusieurs mois.

Chez les 5 malades atteints de diverses formes de lymphomes malins (deux cas de maladie de Hodgkin, un cas de lymphosarcome, un cas de réticulosarcome et un autre cas de lymphogranulosarcome), nous avons pu voir les régressions spectaculaires des adénopathies après une ou deux cures d'Ultracortène à doses massives. Bien que ce traitement ne soit pas curatif, il nous donne la possibilité de reprendre d'autres moyens thérapeutiques: la radiothérapie et la chimiothérapie cytostatique.

Enfin ce procédé nous permet, dans les cas désespérés où la mort se montre imminente, de prolonger la vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bernard J. et Deltour G. : Les nouveaux traitements des leucémies. Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 3430-3436.
2. Bernard J., Bilski-Pasquier G. et Deltour G. : Etude de l'action des doses massives de cortisone sur les leucoses myéloïdes chroniques en transformation myéloblastique aiguë. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 70, 579-589.
3. Deltour G., Weimann S., Bilski-Pasquier G. et Bernard J. : Les effets des doses massives de cortisone. (Etude du métabolisme et des propriétés biologiques de la cortisone chez les leucosiques traités par des doses massives de cortisone). Sem. Hôp. Paris, 1955, 31, 1141-1149.
4. Dubois-Ferrière H. : L'orientation actuelle de la thérapeutique des leucémies. (Actualités Hématologiques), 2e série, Paris, 1953, Doin & Cie (p. 77-118).
5. Dubois-Ferrière H. : Le traitement combiné de la leucémie aiguë (cortisone, 6-mercaptopurine, cobalt-adénosine et transfusions). C. R. 5e Congr. Soc. Internat. Hémato. Paris, 1954.
6. Dubois-Ferrière H. : Problèmes actuels de diagnostic et de traitement des leucémies aiguës. Rev. Méd. Suisse Rom., 1955, 75, 422-441.
7. Dubois-Ferrière H., Secrétan Ph. et Andreae E. : Doses massives de cortisone associées à la 6-mercaptopurine dans un cas de leucémie aiguë. Rémission complète. Méd. et Hyg. 1955, 13, 318.
8. Dubois-Ferrière H., Goldschlag H., Bouvier C. et Bohni C. : Septicémie à muguet favorisée par les antimétabolites et la cortisone au cours d'hémopathies malignes. Helv. Med. Acta, 1955, 22, 477-481.
9. Dubois-Ferrière H., Zumstein P., Bouvier C., Kalaçi J., Sorg D., Vauthier J., et Hausser A. : Cortisone à doses massives et la 6-mercaptopurine dans le traitement des leucémies aiguës de l'adulte. Praxis 1956, N° 5, 93-99.

10. Dubois-Ferrière H. : Doses massives de prednisone dans les lymphomes malins (Lymphogranulome de Hodgkin, lymphosarcome et réticulosarcome). Méd. et Hyg. 1956, 14, 342-343.
11. Moeschlin S., Meyer H. et Lichtman A. : Ein neues Colchicum-Nebenalkaloid (Demecolcin CIBA) als Zystostatikum myeloischer Leukamien. J. Suisse Méd. 1953, 83, 990-994.
12. Olmer J. et Mongin M. : Essais de traitement des leucoses par de fortes doses de cortisone. Marseille Méd., 1954, 91, 679-691.

